

Einzeln nicht im Buchhandel.

Überreicht vom Verfasser.

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

Abdruck aus

Beiträge zur pathologischen Anatomie und
zur allgemeinen Pathologie

[Beitr. path. Anat.]

Begründet von E. Ziegler / Fortgeführt von L. Aschoff

Herausgegeben von F. Büchner, Freiburg i. Br.

Band 117, Heft 3

Gustav Fischer Verlag · Stuttgart

1957

Printed in Germany





Digitized by the Internet Archive
in 2026

*Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten.*

XXII.

Die Bewertung des metaplastischen Bronchialepithelregenerates*

Von

Herbert Otto

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. ERICH MÜLLER

Mit 14 Abbildungen im Text

(Eingegangen am 11. März 1957)

Die vorliegende Arbeit ist in der experimentellen Durchführung und deren Auswertung eine konsequente Weiterführung von Versuchen, über die hier bereits berichtet wurde (OTTO und WAGNER). In der früheren Arbeit wurde versucht, die Frage nach der normalen Regenerationsdifferenzierung des Bronchialepithels zu beantworten unter Berücksichtigung von Besonderheiten, die durch die Wahl der Methodik bedingt erschienen. Das experimentelle Versuchsziel war, am geeigneten Versuchstier eine möglichst ausgedehnte, aber auf die ausdifferenzierten Schleimhautepithelien beschränkte Zerstörung zu setzen. Es ergab sich, daß aus der in größerer Ausdehnung freiliegenden basalen Indifferenzschicht sich nach wenigen Stunden bereits eine neue Architektur mit horizontaler Orientierung der Basalzellenstümpfe und über ein einschichtiges flaches Deckepithel nach Zunahme der Schichtdicke ein typisches vielschichtiges Plattenepithel entwickelte.

* Gekürzte Fassung einer Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen. Durchgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Für die Bewertung dieses metaplastischen Regenerates mußte die Frage nach seinem Schicksal unter normalen Bedingungen und unter Beibehaltung des regeneratauslösenden Reizes von Interesse und Bedeutung sein. Hier konnten durch Ausdehnung der Versuche auf eine Frist bis zu 6 Monaten nach der Erstbeatmung und durch systematische Aufarbeitung der Lungen, teilweise in Stufenschnitten, konkrete Ergebnisse in einer kontinuierlichen Darstellung erzielt werden, die eine bereichernde Ergänzung der früheren Arbeit darstellen.

RÜCKBILDUNG DES METAPLASTISCHEN REGENERATES

a) Versuchsanordnung

Zunächst wurde von der früheren Methode der Gasbeatmung im Unterdruck abgegangen, da das mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugte Formaldehyd-Luft-Gemisch schwer zu eliminieren war und außerdem der Sättigungsgrad der hindurchgesaugten Luft mit Formaldehyd sehr wechselnd und in starkem Maße schon von kleinen Konzentrationsschwankungen der vorgelegten Formalinlösung abhängig war. Eine genauere Dosierung war zweifellos gegeben bei der thermischen Zersetzung einer bestimmten Einwaage von Paraformaldehyd in einer geschlossenen Kammer, die durch eine großkalibrige, abklemmbare Verbindung ins Freie und einen eingebauten Föhn auf der Gegenseite rasch zu ventilieren und gegebenenfalls von dem Gasbeatmungsgemisch zu befreien war. Die Kammer bestand aus einer dreiseitig glasgefensterten Holzkiste mit einer abnehmbaren Frontplatte, die gegen einen breiten Gummifalz mit Klemmschrauben luftdicht verschlossen werden konnte. Außer der Ventilation führten Stromzuleitungen in die Kammer, in der auf einer gewöhnlichen 500-Watt-Heizplatte Paraformaldehyd in Formaldehyd zersetzt werden konnte. Es erwies sich als empfehlenswert, 5–10 ccm Wasser pro Beatmung mitverdampfen zu lassen, da auf diese Weise die Verträglichkeit erhöht wurde. Die Tiere wurden in entsprechend dimensionierten Käfigen zur Beatmung in die Kammer verbracht; nach fraktioniertem Verdampfen des Breies aus Wasser und Paraformaldehyd verblieben sie für 45–60 Minuten in dem geschlossenen System, danach wurde Frischluft zugeführt.

Es war aus den früheren Versuchen bekannt, daß das metaplastische Regenerat in der Rekonvaleszenz im Laufe der Zeit abnahm und – falls sich nicht besondere Komplikationen ergaben – nach etwa 6 Wochen vollständig verschwinden kann. Da das besondere Interesse der jetzigen Versuche Studien der Rückbildung galt, wurden sie so angelegt, daß zunächst eine möglichst ausgedehnte Metaplasie im Tracheobronchialbaum erzeugt wurde. Diese durch eine einzeitig massiv dosierte Beatmung zu erzielen erwies sich als nicht durchführbar, da hierbei neben der geplanten Zerstörung des ausdifferenzierten Epithels gleichzeitig in mehr oder weniger ausgedehnten Bezirken auch die Kambiumschicht mitzerstört wurde. Auf die Folgezustände dieser für das Studium der Rückbildung des metaplastischen Regenerates unliebsamen Komplikationen wurde früher schon

eingegangen (OTTO und WAGNER). Es zeigte sich, daß die Bronchuslichtung leicht durch einsprossendes Granulationsgewebe teilweise septiert und nicht selten weitgehend verlegt wurde. In Konsequenz dieser Erfahrung mußte daher versucht werden, durch frequent fortlaufende Zerstörung geringeren Ausmaßes schließlich jenen erwünschten Grad ausgehentner Metaplasie schrittweise zu erreichen, der erwartungsgemäß die günstigsten Voraussetzungen zu eingehender Untersuchung bot.

30 Albinoratten wurden in der Beatmungskammer 2mal wöchentlich jeweils 2mal täglich für 45 Minuten beatmet. Die Kammer hatte einen Rauminhalt von 130 Litern, verdampft wurden pro Beatmung jeweils 700 mg Paraformaldehyd. Die Dauer dieser fortlaufenden Behandlung erstreckte sich bei den meisten Tieren über einen Zeitraum von 4 Monaten. 15 Ratten wurden in der gleichen Weise behandelt, jedoch mit einer geringeren Paraformaldehyddosis von nur 300 mg pro Beatmung. Außerdem wurden 30 Albinomäuse beatmet mit Einzeldosen je Beatmung von 600 mg Paraformaldehyd.

b) Histologisches Bild und Deutung der Restitutionsregeneration

In den Versuchen entwickelte sich bei fast allen Ratten mit höherer Dosierung eine so ausgedehnte Metaplasie, daß häufig fast der gesamte Bronchialbaum von Plattenepithel ausgekleidet wurde. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß es nicht ohne weiteres berechtigt ist, aus der gleichen Dosierung und dem Befund bei einem Tier auf einen gleichartigen Schädigungsgrad bei allen den gleichen Bedingungen unterworfenen Tieren zu schließen. Das offenbarte sich insbesondere bei den einzeltig beatmeten Tieren der früheren Untersuchungen oder bei den nach wenigen Beatmungen aus dem Versuch genommenen. Hier spielen offensichtlich individuelle, nicht faßbare Schwankungen der Atemtechnik und -tiefe eine Rolle oder eine von den Tieren mit wechselndem Erfolg betriebene Filterung der Einatemungsluft durch Verkriechen in die Bodenschicht aus Sägespänen. Mit der Zunahme der Frequenz der Beatmungen nivellierte sich der individuelle Unterschied der Befunde, und nach 6–8 Beatmungen fand sich kein Tier mehr ohne mehr oder minder ausgedehnte Plattenepithelmetaplasie. In der Schichtdicke übertraf das metaplastische Regenerat jene der Haut der Tiere häufig um das Drei- bis Vierfache. Sowohl bei den einzeltig massiv beatmeten Tieren in der Rekonvaleszenz als auch bei den aus der fortlaufenden Beatmungsserie stammenden fand sich immer wieder ein konkurrierendes Nebeneinander von metaplastischem Plattenepithel und nachregenerierendem Flimmerepithel. Die günstigsten Voraussetzungen an Hand klarer und eindrucksvoller histologischer Bilder boten aber die Tiere aus den fortlaufenden Behandlungsserien. Hier fand

sich keineswegs ein beziehungsloses Nebeneinander der beiden Epitheltypen. Mit Abschluß der Ausbildung des metaplastischen Regenerates nach akuter Zerstörung der ausdifferenzierten Flimmerepithelschicht hat vielmehr die Kambium- oder Indifferenzschicht der Basalzellen die Tendenz, dieses Plattenepithelregenerat wieder zu ersetzen durch ein funktionell vollwertiges Regenerat aus Flimmerepithel. Unter dem Schutz der mechanisch widerstandsfähigen vielschichtigen Decke des metaplastischen Regenerates erfolgt eine spindelige Streckung der basalen Elemente an einzelnen disseminierten Zentren. Diese Knospen liegen mitunter als flache Polster heller Zellen noch unter der intakten Decke des metaplastischen Regenerates (Abb. 1). Sie erreichen und durchbrechen schließlich die Oberfläche (Abb. 2). Von diesen Zentren der Restitutionsregeneration (Abb. 3) breitet sich das Flimmerepithelregenerat expansiv gegen das Plattenepithelregenerat aus und drängt es immer weiter zurück. Es erfolgt niemals eine Umdifferenzierung oder „Metaplasie“ des metaplastischen Regenerates in Zylinderepithel. Die Entscheidung über die Differenzierungsrichtung der Basalzelle erfolgt in einer Differenzierungsstufe, die das Ergebnis nicht vorher erkennen läßt. Ist die Differenzierung in ihrem Beginn sichtbar, so ist die Entscheidung bereits gefallen und die Differenzierungsrichtung irreversibel festgelegt. Dagegen ist die prospektive Potenz der einzelnen undifferenzierten Zelle in der Kambiumschicht morphologisch nicht faßbar.

Der Vorgang der Metaplasie ist also mikroskopisch nicht in statu nascendi zu erfassen, er kann höchstens aus einer Summe von Detailbildern bei bekannten Bedingungen erschlossen werden. Bemerkenswert

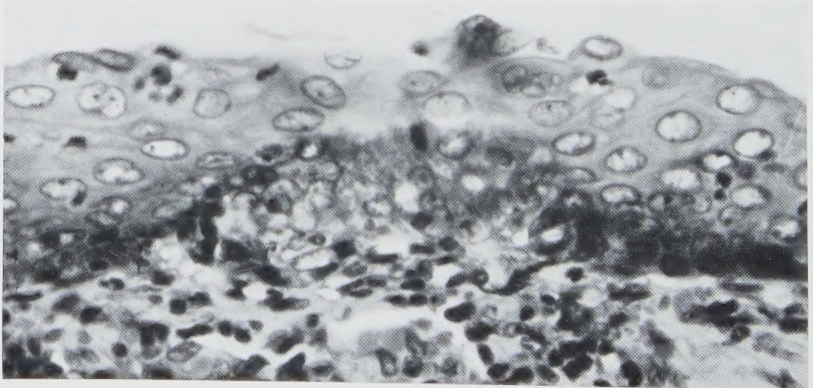


Abb. 1. Flaches Polster des Restitutionsregenerates unter der Decke des metaplastischen Regenerates.

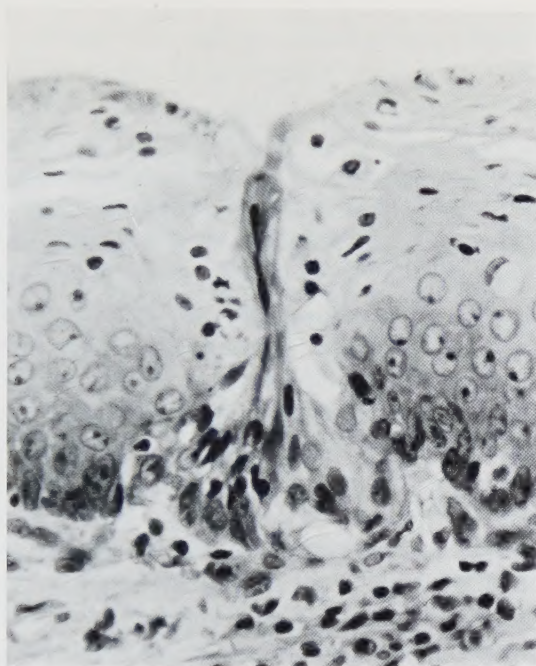


Abb. 2. Durchbruch des Restitutionsregenerates, das nur aus wenigen Zylinderepithelien besteht.

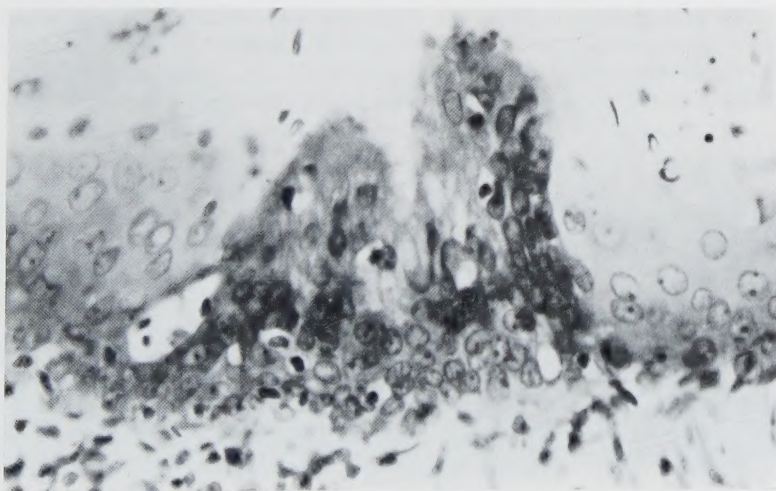


Abb. 3. In Ausbreitung begriffenes Restitutionsregenerat.

ist, daß nicht sozusagen auf breiter Front unter dem metaplastischen Regenerat die Restitutionsregeneration einsetzt, mit der die Schicht des metaplastischen Regenerates wie eine Lamelle abgehoben und abgestoßen würde. Ein solcher breitflächiger Umbau erscheint lediglich möglich beim metaplastischen Regenerat von geringer Schichtdicke und vom Typ des Übergangsepithels, hier kann es schließlich zur Ausbildung eines Flimmerbesatzes auf den lichtungsnahen Elementen kommen. Die Ratte tendiert jedoch vornehmlich zur Ausbildung eines Regenerates vom Typ des regelrechten Plattenepithels. Bei diesem wäre solch ein breitschichtiger Umbau zweifellos auch von Lichtungsverlegungen durch abgelöste Plattenepithelmembranen gefolgt. Die Restitutionsregeneration geht hier vielmehr von einzelnen Zentren aus, von denen sie sich wie ein Rasen gegen das Plattenepithelregenerat ausbreitet. Die Grenze ist stets scharf markiert. Häufig sieht man beide Epitheltypen einfach aneinanderstoßen, wie an physiologischen Grenzen. Bei größerer Schichtdicke des metaplastischen Regenerates kommt es offensichtlich zu einer Konkurrenz in der Daseinsberechtigung. Der Rand des metaplastischen Regenerates ist gegen das nachregenerierende Flimmerepithel cariesartig angenagt, zwischen beiden findet sich häufig eine schmale Kerntrümmerzone mit einigen pyknotischen Kernen. Im weiteren Verlauf drängt das Restitutionsregenerat das Plattenepithel zu immer kleiner werdenden arrodierten Inseln zusammen (Abb. 4), deren letzte Reste dann häufig unterminiert und ihrer Ernährungsbasis beraubt werden.

GARSCHIN hat beim Studium operativ gesetzter Schleimhautdefekte an Kaninchen gleichermaßen die metaplastische Regeneration des Bronchialepithels beobachtet, ist jedoch zu anders lautenden Schlußfolgerungen gekommen. Nach Tracheotomie wurden Schleimhautstücke aus der Lichtung der Trachea exzidiert und in verschiedenen Zeitabständen die Defektheilung histologisch untersucht. Seine allgemein ge-

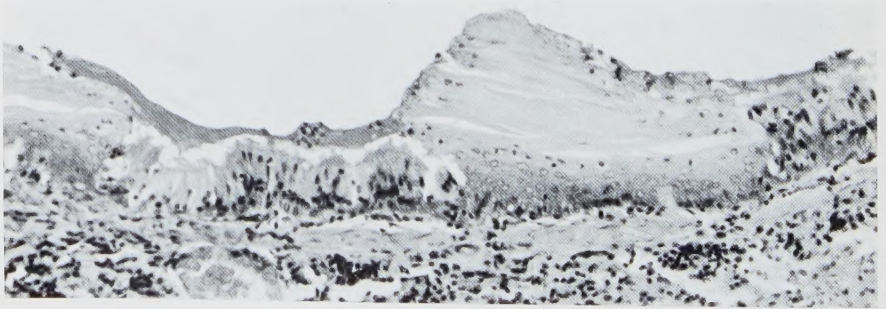


Abb. 4. Inselartige Reste metaplastischer Plattenepithelregenerate, in Abbau begriffen durch das Restitutionsregenerat.

faßte Behauptung, daß das metaplastische Plattenepithelregenerat sich gesetzmäßig weiter- oder umdifferenziere zu Flimmerepithel, kann nicht ohne Einschränkung gelten, ebenso wie seine Behauptung nicht gestützt werden kann, das „mehrschichtige Plattenepithel“, welches im Zyklus der Differenzierung des mehrreihigen Flimmerepithels entstehe, stelle „nur eine der Zwischenphasen dieser Differenzierung dar und muß folglich sowohl seiner Entstehung wie seiner pathologischen Bedeutung nach vom metaplastischen mehrschichtigen Plattenepithel der Luftwege streng unterschieden werden“. Nach den vorliegenden Versuchen besteht hier eindeutig Identität. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß das regenerierende Epithel Bilder zeigt, die eine sichere Zuordnung zum einen oder anderen Typ schwer erlauben. Es gibt ferner bei leichteren Graden der Schädigung Regenerate aus kubisch abgeflachten Zellen, die schließlich einen Flimmerbesatz zeigen. Der Typ der metaplastischen Regeneration des Bronchialepithels ist keineswegs – das sei betont – der obligate Weg jeder Bronchialepithelregeneration schlechthin. Bei der direkten Regeneration, die praktisch eine langsame Ausdifferenzierung indifferenter Elemente darstellt, beweist das Fehlen eines Flimmerepithelsaumes noch nicht, daß es sich um Plattenepithelien handelt. Die Entscheidung über die Differenzierungsrichtung in frühen Entwicklungsstadien ist zweifellos problematisch und subjektiv abhängig von der Wahl der Kriterien. GARSCHINS Deutungen müssen beschränkt werden auf relativ undifferenzierte, pluripotente, regenerierende Elemente; eine Weiterdifferenzierung von ausdifferenzierten metaplastischen Plattenepithelien zu Flimmerepithelien wurde in den vorliegenden Versuchen nicht beobachtet.

Aus der Beobachtung der Konkurrenz der beiden Epitheltypen leiten sich bemerkenswerte Schlüsse über Wachstumsrichtung und Ausbreitungstyp der beiden Epithelarten ab.

Schon DRASCH beobachtete Plattenepithelregenerate in der Trachea bei Defektheilungen 48 Stunden, nachdem in die Schleimhaut kleine Löcher gebrannt wurden. DRASCH deutete diese Beobachtung allerdings in dem Sinne, daß durch den fehlenden Seitendruck die vertikal orientierten Flimmerzellen sich horizontal umgelegt hätten. Seine Arbeit bringt sehr sorgfältig beobachtete Studien über die Architektur des Flimmerepithels, wenngleich er in der Deutung der physiologischen Regeneration sich dem gleichen Irrtum hingab wie sein Lehrer ROLLETT. Seine Annahme der „freien Kernbildung“ ebenso wie die Unterstellung, die Becherzellen seien Übergangsstadien von Flimmerzellen, fand auch alsbald in FLEMMING einen berufenen Kritiker. DRASCH schrieb zwar zunächst eine von Überzeugung diktierte Entgegnung, bekannte sich aber später in der Frage der Zellteilung doch zur Ansicht von FLEMMING und gab die Auffassung von der „freien Kernentstehung“ auf. Aus seinen Untersuchungen ist aber die Feststellung bedeutsam geblieben, daß das respiratorische Epithel während des Wachstums unter einem Seitendruck steht, der an der Basalzellanlage am stärksten sein muß. Von EBNER hat hierauf besonders hingewiesen und diese Ergebnisse auch aus dem Anisotropieverhalten bestätigt.

Zu dieser Behauptung liefert in der Tat das Studium der Rückbildung des metaplastischen Regenerates einen Beleg. Man kann immer wieder beobachten, daß das nachregenerierende Zylinderepithel an Krümmungen der Stromaunterlage (Bifurkation, Bronchusteilungen) in Richtung einer

Tangente wächst, statt der Unterlage zu folgen. So kommt es, daß auf der Kuppe das metaplastische Regenerat erhalten bleibt und das Zylinderepithel sich daran vorbei in die Lichtung schiebt, mitunter unter Ausbildung papillärer Erhebungen (Abb. 5). Kleinere Plattenepithelinseln werden auch häufig von nachregenerierendem Zylinderepithel völlig überwuchert (Abb. 6). Solche Bilder sind gelegentlich als in Entstehung begriffene Metaplasie gedeutet worden (u. a. TEUTSCHLÄNDER, Zbl. Path. 30, 433 [1920] Abb. 4). Es läßt sich dagegen nur sagen, daß in den akuten Regenerationsversuchen die Entstehung eines metaplastischen Plattenepithels unter der intakten Flimmerepithelschicht niemals beobachtet wurde. Eine metaplastische Restinsel unter einer Flimmerepitheldecke

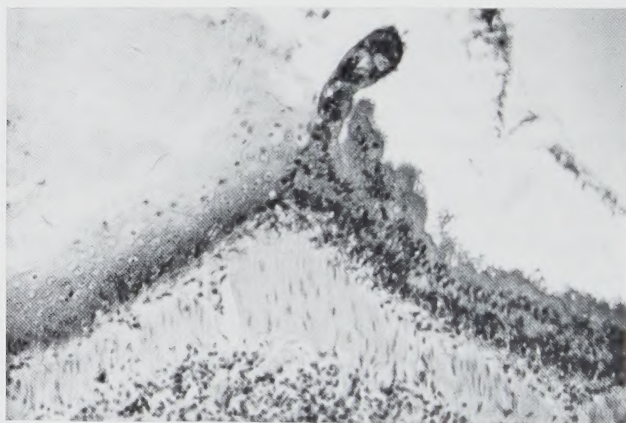


Abb. 5

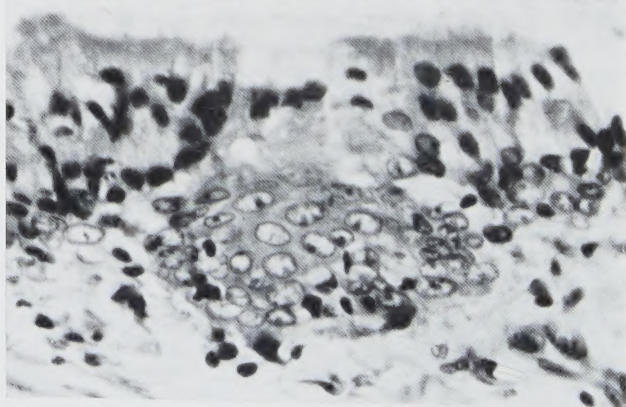


Abb. 6

Abb. 5. Grenze des Plattenepithelregenerates (links) gegen nachregenerierendes Flimmerepithel mit papillären Verwerfungen des letzteren.

Abb. 6. Kleiner Rest eines Plattenepithelregenerates, vom Flimmerepithel überwuchert.

gehört eindeutig in den Formenkreis der Restitutionsregeneration. Im Zuge des sich wieder ausbreitenden Flimmerepithels in der Rekonvaleszenz ist die überwucherte Plattenepithelinsel allerdings ein regelmäßiger Befund, zu dem sich alle Übergänge der Rückbildung finden bis zu kleinsten, nur aus wenigen Zellen bestehenden Komplexen. Angesichts der dem ganzen Ablauf offensichtlich innewohnenden Tendenz zur *Restitutio ad integrum*, die im Endeffekt auch realisiert wird, wäre es willkürlich, plötzlich einen gegenläufigen Prozeß anzunehmen, um so mehr, als für das Zustandekommen der umstrittenen Bilder eine hinreichende Erklärung im Wachstums- und Ausbreitungstyp des nachregenerierenden Flimmerepithels vorliegt. Gegenüber dem Flimmerepithel zeigt das regenerierende Plattenepithel eine ausgeprägte Unterlagenhaftung und senkt sich unverzüglich in Lücken und Nischen ein. So gesehen, wohnt dem ortsfremden Plattenepithelregenerat offensichtlich das Vermögen inne, mit seiner Unterlagenorientierung und horizontalen Architektur mit geringstmöglichem Zellmaterialaufwand eine größtmögliche Defektstelle zu decken. Das Plattenepithel ist das regenerationsschnellere, der Wachstumsdruck steht jedoch senkrecht zu seiner Unterlage. Das Flimmerepithel regeneriert langsamer, der Wachstumsdruck liegt aber (DRASCH, VON EBNER) in einer Tangente zu seiner Unterlage. Dieser tangentielle Wachstumsdruck des Flimmerepithels muß konsequenterweise größer sein als der des Plattenepithels, denn die Flimmerepithelinsel behauptet sich im Plattenepithelregenerat nicht nur, sondern breitet sich auch auf dessen Kosten aus.

Die allgemeingefasste Behauptung der größeren Regenerationsschnelligkeit des Plattenepithels gegenüber dem Zylinderepithel läßt sich auch beweisen, wenn gegen einen Defekt beiden Epitheltypen ein gleichzeitiger Start unter gleichen Bedingungen gegeben wird. Als geeignetes Versuchsobjekt bietet sich hier die Schleimhaut-Plattenepithelgrenze des Nagermagens, der in einen Drüsenmagen (Magenschleimhautauskleidung) und in einen Vormagen (Plattenepithelauskleidung) unterteilt wird. Setzt man hier einen etwa 2 cm langen Schnittdefekt, der die Plattenepithel-Schleimhautgrenze senkrecht kreuzt, so sind beiden Epitheltypen für die Defektdeckung von allen Seiten gleiche Chancen gegeben. Hier erweist sich dann, daß das Plattenepithel als das regenerationsschnellere auch Defektabschnitte epithelialisiert, die im Bereich des Drüsenmagens liegen, und schließlich zungenförmig über dem Defekt in den Drüsenmagen hineinwächst. Es ist anzunehmen, daß diese Beziehungen zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel auch für die Beziehung Plattenepithel – Flimmerepithel Bedeutung haben.

METAPLASTISCHES REGENERAT UND „CHRONISCHER REIZ“

Speziesbedingte Variation des morphologischen Bildes

Die Ökonomie des Prinzips der raschestmöglichen Defektdeckung liegt für jeden Epitheldefekt auf der Hand. Es wäre überflüssig, auf seine Bedeutung gesondert für das Tracheobronchialepithel hinzuweisen. Dennoch erscheint dies notwendig im Zusammenhang mit der herrschenden Auffassung von der Notwendigkeit eines „chronischen“ Reizes zur Entstehung des metaplastischen Regenerates. Es hieße den Umfang der vorliegenden Arbeit unnötig vermehren, wenn auf die umfangreiche Kasuistik der Mitteilungen von metaplastischen Epithelformationen im Bronchialbaum im einzelnen eingegangen würde. Die Erfahrungen mehren sich, daß sie keineswegs selten sind und an einer gezielten Auswahl des Sektionsgutes in systematischer Suche sogar obligat sein dürften. Irreführend wäre jedoch, aus der häufigen Chronizität des zugrunde liegenden Lungenprozesses die Notwendigkeit der Chronizität eines Reizes als Postulat für die Entstehung einer Metaplasie im Bronchialbaum schlechthin abzuleiten – vielleicht beeinflußt von der Vorstellung einer schrittweisen transformativen Stimulierung der produzierenden Matrix. „Von einer Chronizität des Reizes als unabdingbare Voraussetzung für die metaplastische Regeneration kann jedenfalls nicht die Rede sein, ihre Betonung ist für die Deutung der Metaplasie als Ausdruck der regulären regenerativen Potenz des Epithels durchaus irreführend. Ohne Berücksichtigung anderer Kriterien ist, allein aus dem Nachweis metaplastischer Regeneration, der Rückschluß auf die Chronizität des Reizes unberechtigt“ (OTTO und WAGNER).

Die Persistenz des metaplastischen Regenerates ist sinngemäß gegeben, wenn der auslösende Reiz fort dauert, z. B. in einer tuberkulösen Kaverne, in Bronchiektasen. Das Kavernencarcinom beweist, daß schließlich auch das metaplastische Regenerat entdifferenzieren und in malignes Wachstum übergehen kann. GRÄFF hat vor einiger Zeit 4 Fälle mitgeteilt; die gesicherte klinische Dauer der Lungentuberkulose betrug durchweg mindestens 2 Jahre. Die Häufigkeit metaplastischen Plattenepithels in gereinigten tuberkulösen Kavernen und die relative Seltenheit des Kavernencarcinoms zeigen aber gleichzeitig, daß das Risiko der malignen Entartung des metaplastischen Epithels im Bronchialbaum wesentlich geringer ist, als vielfach angenommen wurde. Es ist auch nicht ohne weiteres einzusehen, daß das Risiko der malignen Entgleisung für das regenerierende Bronchialepithel größer sein soll als für einen anderen regenerierenden Epitheltyp. Das metaplastische Regenerat des Bronchialepithels

kann zum „malignen Fehlregenerat“ erst durch Entdifferenzierung des Plattenepithelregenerates werden. Darum kann erst der Nachweis einer Entdifferenzierung des metaplastischen Regenerates eine Erhöhung des Risikos für den Träger begründen.

In den vorliegenden Versuchen, die sich insgesamt über eine Beobachtungszeit von 6 Monaten erstreckten, konnte eine solche Entdifferenzierung bei der Ratte nicht beobachtet werden. Die 6 ältesten Tiere aus der Dauerbehandlungsserie wurden während dieser Frist insgesamt je 65mal beatmet. Die übrigen mußten marantisch vorher aus dem Versuch genommen werden oder verendeten. Bei allen Tieren war nach Auslösung der metaplastischen Regeneration ausnahmslos die Tendenz zum Ersatz des metaplastischen Regenerates zu konstatieren; das Fehlen einer malignen Entartung reicht dennoch nicht aus, diese Möglichkeit grundsätzlich in Abrede zu stellen. Die Ratte gilt zwar allgemein als ein ausgesprochenes „Sarkomtier“, und die hohe Gewebsreife des metaplastischen Regenerates bei den Ratten muß hervorgehoben werden, spontane Plattenepithelkrebs der Lunge sind bei ihr außerordentlich selten, kommen aber vor.

Demgegenüber ist das metaplastische Regenerat der Maus dem Zellbild nach von vornherein unruhiger. Es entspricht mehr dem Typ eines großzelligen Übergangsepithels, wenngleich auch typisches Plattenepithel mit und ohne Verhornung nicht fehlt. Bei einzelnen Tieren konnte darüber hinaus eine deutliche Entdifferenzierung nachgewiesen werden, deren Polymorphie cytologisch nicht von einem Carcinom zu unterscheiden war (Abb. 7). Dennoch lag hier noch kein Carcinom vor, wie auch die Auf-

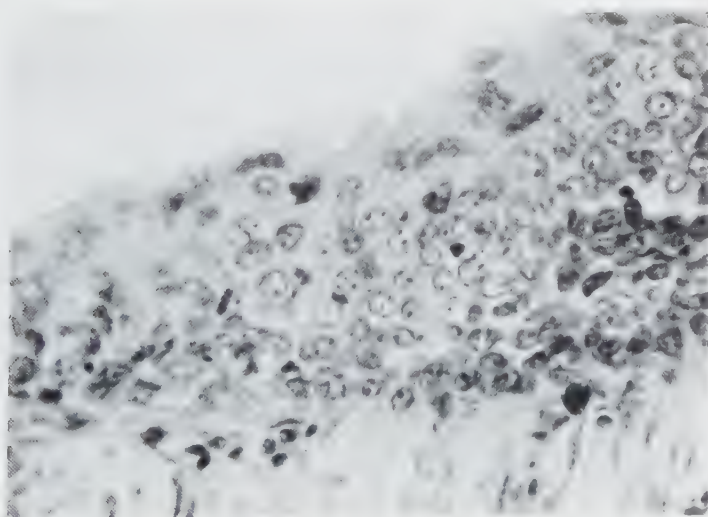


Abb. 7.
Polymorphie
des meta-
plastischen
Regenerates
bei der Maus.

arbeitung in Stufenschnitten eindeutig zeigte. Es ergibt sich hieraus der Hinweis, daß die gleiche Matrix speziesbedingte Regenerationsverschiedenheiten besitzt. Wenn man die Berechtigung dieser Überlegungen nicht grundsätzlich in Zweifel zieht, so muß man zugeben, daß hier die prospektive Potenz einer Matrix einen Faktor in sich birgt, den man mit Recht als „endogen“ bezeichnen darf.

TRAGWEITE DER AUSSAGE DES TIEREXPERIMENTS

Es erhebt sich die Frage, welche Schlüsse aus der Epithelregeneration im Tierexperiment auf die Verhältnisse beim Menschen zu ziehen sind. Die Häufigkeit des Nachweises einer Epithelmetaplasie im Bronchialbereich des Menschen steht außer Zweifel. Rein morphologisch ist die Differenzierungshöhe mit Ausbildung eines typischen Plattenepithels völlig analog der im Tierexperiment (Abb. 8), wenn man die erwähnten speziesbedingten Variationen mitberücksichtigt. Es ist lediglich die Frage, ob es beim Menschen nicht doch des „chronischen“ Reizes bedarf. Immer wieder ist die Tendenz unverkennbar, mehr oder weniger innige Beziehungen von metaplastischem Epithel im Bronchialbaum zum Bronchialkrebs als gegeben anzusehen. Das soll nach den Darstellungen über die Histogenese auch gar nicht bezweifelt werden. Schließlich kann jedes regenerierende Oberflächenepithel maligne entarten. Eine potentielle Malignität schlummert theoretisch in jeder Zelle.

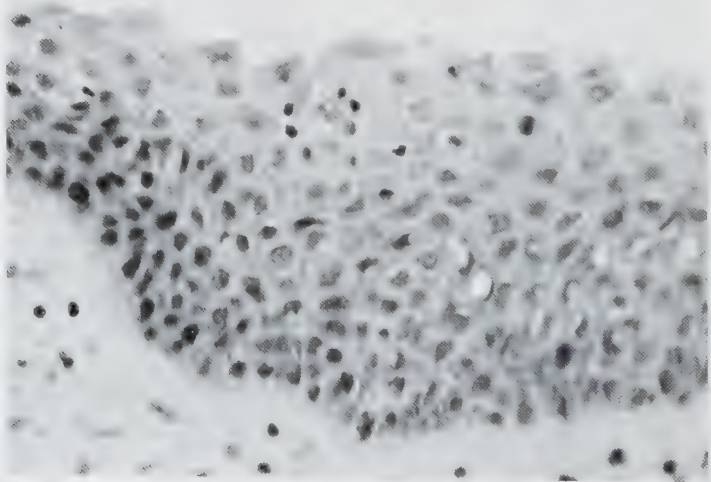


Abb. 8 (siehe auch Abb. 9 und 14). Plattenepithelregenerat im Hauptbronchusstumpf nach Pneumektomie wegen Tuberkulose.

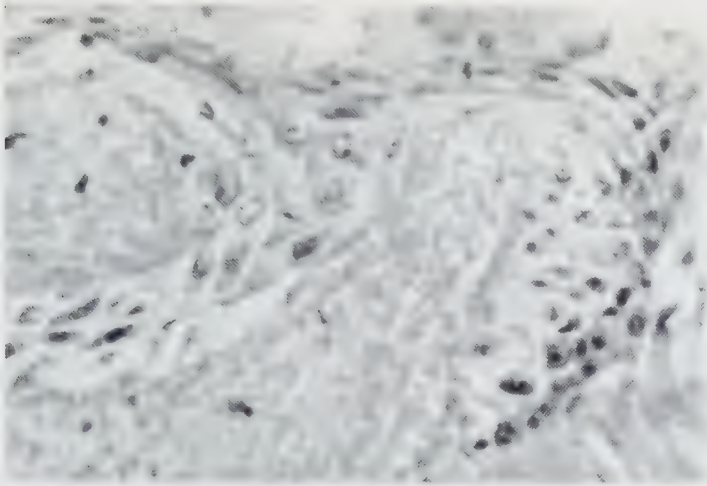


Abb. 9. Plattenepithelregenerat eines Hauptbronchus über Fibrinschorf, 4 Tage nach Probeexzision an derselben Stelle.

Am Beispiel der Haut sind jedoch die Beobachtungen über Fistelkrebs und das Lupuscarcinom nachwirkende Erfahrungstatsachen, die die prospektive Einschätzung eines einmalig regenerierenden Defektes hinsichtlich seiner malignen Entartungsmöglichkeit erheblich eingeschränkt haben.

Abgesehen von dem bereits früher zitierten Hinweis von KAHLAU, herrscht in der Literatur einhellig die Ansicht vor, daß der Plattenepithel-metaplasie im Bronchialbaum ein „chronischer“ Reiz als Ursache zugrunde liegt. Die häufig nur wenige Tage dauernde Anamnese der Grippe-tracheobronchitis bildet schon einen klaren Gegenbeweis (s. Abb. 12 und 14). Wir haben mehrere Fälle gesehen, in denen bei ausgedehntester Metaplasie fast des gesamten Bronchialepithels die markant einsetzenden klinischen Erscheinungen kaum 4 Tage zurücklagen. Verständlicherweise sind bei den im Sektionsgut zu beobachtenden metaplastischen Epithel-formationen anamnestisch-zeitlich rückgreifende Feststellungen nur in den seltensten Fällen möglich. Zeitlich genau definierbare Schädigungen des Bronchialepithels liegen jedoch bei den Kampfgasvergiftungen vor. Auch hier ist in der einschlägigen Literatur für Phosgen und Gelbkreuz das Auftreten eines metaplastischen Epithels bekannt und beschrieben. Darüber hinaus hatten wir kürzlich Gelegenheit, eine Bronchusexzision zu sehen, die an der gleichen Stelle entnommen wurde, an der vor 4 Tagen schon einmal exzidiert worden war. Ein breiter regelmäßiger Plattenepithelstreifen (Abb. 9) schob sich mit zungenförmigen Einsenkungen über einen frischen erythrocytendurchsetzten Fibrinschorf.

Die Berechtigung zur Gleichstellung des Regenerationsmodus aus dem Tierexperiment mit dem beim Menschen ist also grundsätzlich durchaus gegeben. Die exzessive Schichtdicke des Regenerates nach intensiver Formaldehydbeatmung findet allerdings keine Entsprechung in der menschlichen Pathologie; einschlägige Beobachtungen sind jedenfalls nicht bekannt. Sinn der unternommenen Versuche war auch weniger, ein in allen Zügen imitiertes Krankheitsbild aus der menschlichen Pathologie zu schaffen, als vielmehr unter günstigsten Verhältnissen das Schicksal des metaplastischen Regenerates zu beobachten. Hierfür konnte ein Extrem nur um so eindeutigere Bilder liefern.

DAS CHOLESTEATOM ALS PERSISTIERENDES METAPLASTISCHES REGENERAT

Das Studium der Rückbildung metaplastisch umgebildeter Schleimhautbereiche liefert Anhaltspunkte dafür, daß die Potenz zur Differenzierung von Flimmerepithel nach Ausbildung eines metaplastischen Regenerates – möglicherweise in Abhängigkeit von der Art und Massivität des regeneratauslösenden Reizes – verlorengehen oder mitzerstört werden kann. Die Trachea und die Stammbronchien sind Zonen einer relativ konsequent einsetzenden Restitutionsregeneration, kleinere periphere Bronchien tendieren aber zur Persistenz des metaplastischen Regenerates. Mit dieser Persistenz einer Plattenepithelauskleidung in einem geschlossenen Röhrensystem setzt ein sehr bemerkenswerter, unaufhaltsam progredienter Vorgang ein. Die Lichtung ist alsbald sowohl durch die Schichtdicke des metaplastischen Regenerates als auch durch abschilfernde, abgestorbene Epithelien weitgehend verlegt (Abb. 10). Häufig kommt es zum Kollaps im unmittelbar benachbarten Parenchym. Als Folge einer nicht zu beherrschenden Sekundärinfektion ist mit der Ausbildung ausgedehnter, abszedierender Einschmelzungen das Schicksal der Versuchstiere besiegelt. Der Sekundärinfekt kann indes ausbleiben. Statt dessen wird mit Zunahme der Abschilferung lamellär geschichteter Epithelmassen der Umfang der Lichtung unaufhaltsam größer. Es ist müßig abzuwägen – wie LINCK, WITTMACK u. a. das für das Cholesteatom versucht haben –, ob der Druckerhöhung in der Lichtung oder dem Epithelwachstum der Peripherie das Primat für diese Vergrößerung zukommt: beide Prozesse gehen Hand in Hand. Nach einigen Wochen können diese Bronchiektasen – nicht selten finden sich auch kugelig abgeschnürte cystenartige Hohlräume – mehr als stricknadeldick bzw. erbsgroß werden. Sie ersetzen also nahezu das ganze Parenchym eines Lungenlappens der Ratte. Infolge fehlender Selbstreinigung ist natürlich die Möglichkeit

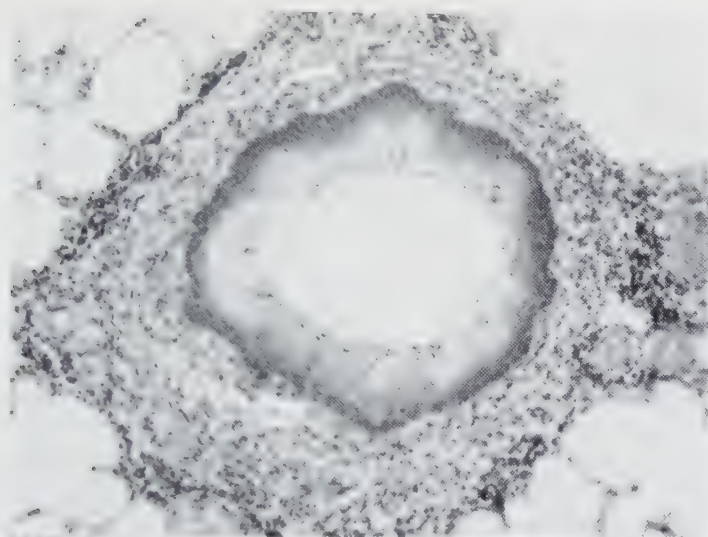


Abb. 10

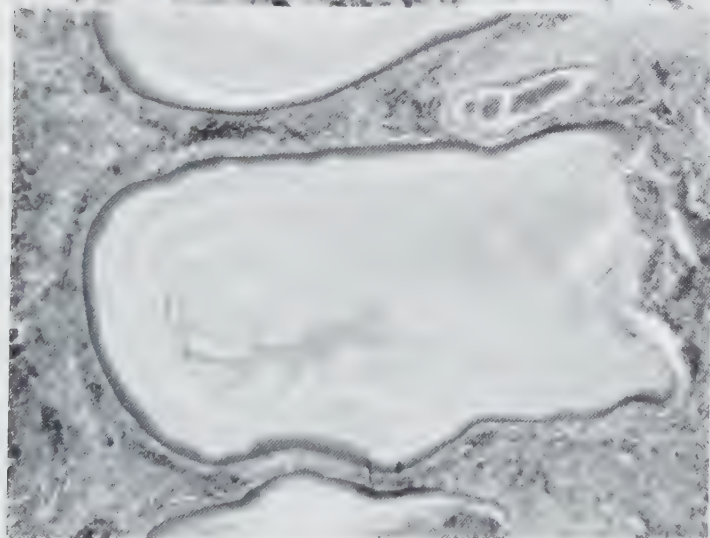


Abb. 11

Abb. 10. Beginnende Selbstobliteration nach völliger Auskleidung der Lichtung mit Plattenepithel.

Abb. 11. Sackartig ausgeweiteter peripherer Bronchus nach Selbstobliteration, Cholesteatomaufbau.

eines Sekundärinfektes zu jeder Zeit gegeben. Ob dabei primär die kapselartige Wand durch Übersteigerung des Innendruckes rupturiert oder ob eine abszedierende Parenchymentzündung sekundär die Kapsel arrodiert, ist entscheidend nicht zu beantworten: beide Möglichkeiten müssen als gegeben angesehen werden. Eine entzündliche Reaktion in unmittelbarer Nachbarschaft dieser plattenepithelausgekleideten Bronchiektasen ist aber nicht obligat, und nicht selten sieht man erbsgroße, atheromartige Cysten (Abb. 11) im komprimierten Lungenparenchym. Damit ergibt sich in Morphologie und Ätiologie eine bemerkenswerte Parallele zum Cholesteatom.

In der Pathogenese des Schläfenbeincholesteatoms hat man nahezu alle theoretisch denkbaren Möglichkeiten diskutiert und als Ätiologie vertreten.

Letzten Endes dreht es sich um die Erklärung eines gleichartigen Befundes, wie eben beschrieben, nur an topographisch anderer Stelle. Dabei ist zu bedenken, daß das Epithel des Mittelohres und seiner pneumatisierten Räume genetisch ähnlicher Herkunft und morphologisch gleichartiger Differenzierung ist wie das respiratorische Epithel. Auch eine Metaplasie des Schleimhautepithels wurde als Ursache der Cholesteatombildung angesehen (angedeutet bei GRUBER 1862; VON TRÖLTSCHE 1868; WENDT 1873); präzise formuliert durch die Arbeiten von STEINBRÜGGE; SCHMIEGELOW, LUCAS, SCHWARTZE und insbesondere POLITZER). LINCK hat in seiner sehr klaren Monographie insbesondere auch morphologische Hinweise an Schnitten durch Polypenbildungen des Mittelohres gegeben, freilich ohne Kenntnis der Beziehungen des metaplastischen Regenerates zum Restitutionsregenerat. WITTMACK weist diese Deutung ab. Er vertritt die HABERMANNsche Einwanderungshypothese. Seine Vorstellung von der persistierenden blindsackartigen Einsenkung der Membrana flaccida durch Unterdruck bei Tubenverschluß lehnt LANGE ab. Freilich wird man die Möglichkeit der Epitheleinwanderung durch Trommelfelldefekte ins Mittelohr in Betracht ziehen müssen; aber es gibt auch Cholesteatome bei intaktem Trommelfell. LANGE nimmt für die Epidermis in der Tiefe des äußeren Gehörganges a priori eine Neigung zu umschriebenen Cystenbildungen an als Folge eines „Tiefenwachstums“.

Entgegen diesen Vorstellungen scheinen zwischen den Bronchuscholesteatomen und dem Mittelohrcholesteatom pathogenetische Beziehungen zu bestehen. So haben insbesondere die Otologen immer wieder darauf hingewiesen, daß die chronische Mittelohreiterung und das Cholesteatom wegen ihres häufigen Zusammentreffens keine Zufallskombination sein können. Sie haben daher die Deutung des Cholesteatoms als kongenitale Keimversprengung fast völlig verlassen. Nach den Untersuchungen über die Regeneration des Bronchialepithels muß die Möglichkeit der Entstehung eines Mittelohrcholesteatoms als persistierendes metaplastisches Regenerat durchaus als gegeben angesehen werden. Wie häufig diese Deutung zutrifft und welche anderen Entstehungsmöglichkeiten als gleichberechtigt anzusehen sind, bleibt von dieser Feststellung unberührt.

METAPLASTISCHE REGENERATION
ALS ANPASSUNGSMÖGLICHKEIT

LINZBACH hat den Versuch unternommen, ähnlich wie früher schon TEUTSCHLÄNDER, die Metaplasie als Anpassungsvorgang zu deuten. Wenngleich unsere Versuche die von LINZBACH angenommene Gesetzmäßigkeit funktionelle Anpassung → quantitativ strukturelle Anpassung → qualitative strukturelle Anpassung nicht bestätigen, sondern vielmehr die regenerative Plattenepithelmetaplasie als einen gesetzmäßigen Wundheilungsmodus der Bronchialschleimhaut erkennen lassen, so ist man doch geneigt, in dem Ganzen einen sinnvollen Vorgang zu sehen. Mit dem Plattenepithelregenerat wird zwar eine höchst wichtige Funktion der Bronchialschleimhaut aufgegeben: die Selbstreinigung der Lichtung durch die Flimmerhaarmotilität. Man kann immer wieder beobachten, daß die Lichtung auf dem metaplastischen Regenerat durch Zell- und Kerntrümmer weitgehend verlegt ist, abgesehen von den sich offensichtlich auch „steril“ bildenden Bronchuscholesteatomen nach Selbstobliteration. Bei vikariierendem Nebeneinander von nachregenerierendem Flimmerepithel und Plattenepithelregenerat findet sich die Zone über dem Flimmerepithel häufig völlig gereinigt, während über dem Plattenepithel Trümmersmaterial sich anschoppt. Eine leistungsunterwertige „Straße“ nichtflimmernden Epithels im Bronchialbaum muß aber notwendigerweise zur Insuffizienz des ganzen Systems führen: was auf Teilen der Circumferenz durch die Flimmerhaarbewegung in Eliminierung begriffen ist, kann über dem metaplastischen Regenerat liegenbleiben.

So sieht man bei den Bronchopneumonien nach Grippetracheobronchitis häufig eine völlige Lichtungsverlegung durch Leukocytenpfropfe im Bereiche peripherer Bronchien, die völlig von metaplastischem Epithel ausgekleidet sind (Abb. 12). Es ist daher wohl die Ansicht berechtigt, daß sich hier sekundär die Bronchopneumonie erst entwickelt hat, nachdem die Selbstreinigung durch die häufig sehr ausgedehnte metaplastische Regeneration völlig insuffizient geworden ist. Die gleiche Vermutung ist berechtigt für die Bronchopneumonien nach Gelbkreuzvergiftung. LAUCHE u. a. haben darauf hingewiesen, daß sie sich erst nach 8 Tagen – also nach voller Ausbildung des metaplastischen Regenerates – einstellt.

Wenn der Organismus trotzdem diesen Weg der Regeneration bereit hat, dann offensichtlich deswegen, weil das Risiko immer noch geringer ist als die Persistenz völlig epithelentblößter Abschnitte im Bronchialbaum, die sinngemäß einer offenen Wundfläche gleichzusetzen sind. Mit dem rascher produzierbaren metaplastischen Regenerat wird somit das kleinere Übel gegen das größere eingetauscht. In diesem Sinne kann das Interregnum des metaplastischen Regenerates sehr wohl als Anpassungsvorgang gedeutet werden.

Damit soll nicht in Abrede gestellt werden, daß es morphologische Bilder einer „Hyperplasie“ des Bronchialepithels gibt (Abb. 13). Ihr Vorkommen im chronisch-entzündlich veränderten Parenchym beweist aber noch nicht, daß es sich um eine funktionelle Akkommodation handelt. Auch in einer unterschwelligen Beatmungsserie (300 mg) konnten keine persistierenden Veränderungen einer „Bronchialepithelhyperplasie“ beobachtet werden. Entzündliche Veränderungen im Corium der Haut schaffen eine entsprechende Alteration des Oberflächenepithels, ohne daß dieses unmittelbar einem Reizinsult ausgesetzt zu sein braucht. Es gibt sicherlich eine proliferative Stimulierung einer regenerationsbereiten Matrix durch Entzündung *per continuitatem*. Damit besteht aber eher ein gewisser Gegensatz zwischen der metaplastischen Regeneration und der mehr parenchymentzündungsbedingten „Bronchialepithelhyperplasie“. Das metaplastische Regenerat ist keineswegs die obligate Folgeerscheinung einer jeden entzündlichen Alteration des Lungenparenchyms. Es setzt vielmehr die gezielte Epithelzerstörung, den Defekt, voraus. Eine entzündliche Parenchymreaktion muß aber nicht notwendigerweise mit einer Epithelzerstörung einhergehen. Das morphologische Bild einer Dermatitis bedingt ja auch nicht das Vorhandensein einer Hautwunde. Der Epitheldefekt kann hier die sekundäre Folge sein, muß es aber nicht. Diese Überlegungen sind bedeutsam für die Erwartungen einer metaplastischen Regeneration bei bronchopneumonischen und anderen entzündlichen Parenchymreaktionen. Nicht selten sieht man akute Bronchopneumonien, bei denen der Nachweis eines metaplastisch regenerierenden Bronchialepithels nicht gelingt. Hier läßt sich dann aber in der Regel schon aus dem anatomischen Bild folgern, daß entweder das Bronchialepithel völlig intakt geblieben ist oder aber die entzündliche Ein-

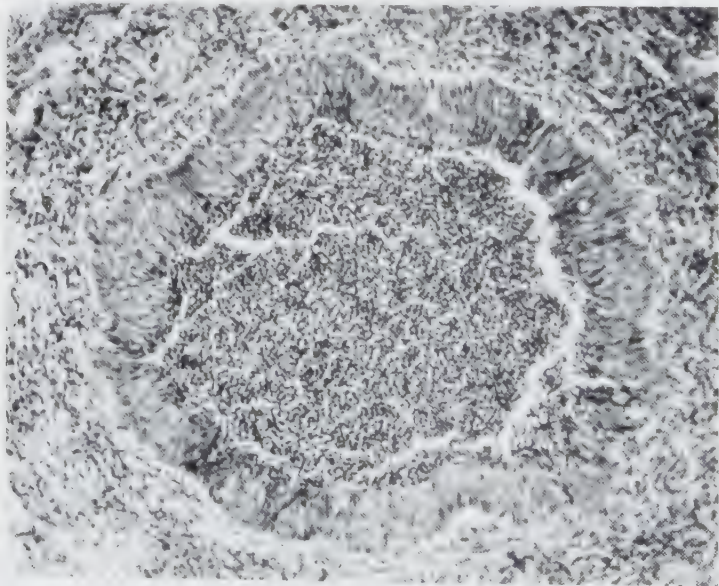


Abb. 12. Leistungsinsuffizienz des Selbstreinigungsmechanismus: mit metaplastischem Regenerat ausgekleideter Bronchus bei Grippetracheobronchitis. Völlige Verlegung der Lichtung mit Leukocyten.

schmelzung vor dem Einsetzen regenerativer Prozesse durch den Tod des Individuums sozusagen unterbrochen wurde. Bei abklingenden Bronchopneumonien wird in der Regel auch das metaplastische Regenerat nicht vermißt.

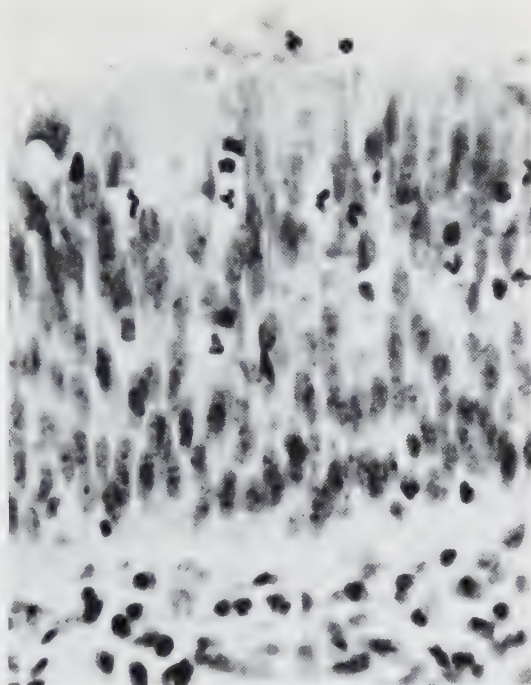


Abb. 13. „Hyperplastisches“ Bronchialepithel bei Parenchymkollaps des Mittellappens infolge faustgroßer Lungenzyste; chronisch entzündliche Infiltration.

METAPLASTISCHE REGENERATION UND VITAMIN-A-MANGEL

Im Zusammenhang mit der metaplastischen Regeneration muß auf das morphologische Bild des chronischen Vitamin-A-Mangels eingegangen werden. Dieses ist etwa seit 30 Jahren, insbesondere bei der Ratte, wohl bekannt (MORI, WOLBACH und HOWE; STOERK, KAUNITZ und SLANETZ; McCULLOUGH und DALLDORF u. a.). Man kann – ohne Deutungen vorwegzunehmen – die Befunde einheitlich in dem Sinne interpretieren, daß der Vitamin-A-Mangel gefolgt ist von ausgedehntem Ersatz des ortsüblichen Epithels durch verhornendes Plattenepithel im Respirations- und Urogenitaltrakt, ferner an der Cornea, in den paraokulären Drüsen und an manchen Drüsenausführungsgängen. Bevorzugt beteiligt ist der Respirationstrakt, und aus den Beschreibungen und Abbildungen der einzelnen Verfasser läßt sich unschwer folgern, daß die morphologischen Veränderungen weitgehend denen gleichen, wie sie durch regeneratorsche Prozesse am Tracheobronchialepithel zu erzeugen sind.

Nun verdient allerdings zunächst in den einschlägigen Arbeiten die allgemein wiederkehrende Mitteilung Beachtung, daß bei Vitamin-A-

Mangel das Auftreten von Sekundärinfekten zumindest sehr häufig, wenn nicht die Regel ist.

Aus der Arbeit von STOERK, KAUNITZ und SLANETZ ist zu entnehmen, daß von den insgesamt 21 Tieren beider Versuchsgruppen mit Metaplasie mindestens 14 Sekundärinfektionen hatten. Aus der Arbeit geht nicht hervor, ob am Bronchialepithel auch ohne sekundär entzündliche Veränderungen Metaplasie beobachtet wurde, es heißt nur: „In many instances the epithelial lesions were associated with infections of the organs involved in the metaplastic changes.“ McCULLOUGH und DALLDORF haben die Regeneration des Trachealepithels unter Vitamin-A-Mangel untersucht. Es wurde ein chronischer, mechanischer Reiz gesetzt durch Einbinden eines Drahtes durch die Trachea. An den Stellen der mechanischen Irritation des Trachealepithels durch den Fremdkörper fand sich bei den Mangeltieren eine stärker ausgeprägte Keratinisierung des metaplastischen Regenerates als bei den normal ernährten. Die Verfasser beschrieben in ihrer Tabelle zwar kurz auch bei den Mangeltieren ohne Draht in 3 Fällen (von 9) einzelne metaplastische Inseln im Tracheobronchialbaum. Auf diesen für die Bewertung zweifellos wichtigen Befund wird aber im Text nicht näher eingegangen, Sekundärinfekte werden nicht erwähnt. Die Deutung von McCULLOUGH und DALLDORF, daß der Vitamin-A-Mangel die primäre, wesentliche Bedingung für die Metaplasie ist und daß auch der mechanische Reiz nur als sekundärer Faktor wirksam sei, muß in der vorliegenden Versuchsanordnung sicher mit großer Zurückhaltung aufgefaßt werden.

Auch WOLBACH und HOWE betonen „that infection is common in this avitaminosis (gemeint ist der Vitamin-A-Mangel), but that the specific epithelial changes occur wholly independently of infection“. Andererseits wird erwähnt, daß eine ausgedehnte eitrige Entzündung nachweisbar war, bevor die Keratinisierung begann.

Die Frage, ob nach den vorliegenden Ergebnissen die metaplastische Epithelregeneration Ursache oder Folge entweder des Vitaminmangels oder einer Sekundärinfektion ist, läßt sich nicht eindeutig beantworten. Ein metaplastisches Plattenepithelregenerat im Tracheobronchialbereich ist am allerwenigsten geeignet, eine spezifische Wirkung des Vitamin-A-Mangels zu beweisen. Das zeigen alle normalen Regenerationsversuche ohne Vitamin-A-Mangel und die ausgedehnte regenerative Metaplasie nach Zerstörung des Trachealepithels durch Formaldehyd.

Immerhin wäre der Einwand denkbar, daß in den vorliegenden Versuchen ein Vitamin-A-Mangel bestanden hätte, aber übersehen wurde. Dazu ist zu sagen, daß wir nur im Bereich des Respirationstraktes metaplastisches Epithel gefunden haben. Auch wurde im Experiment eine eindeutige metaplastische Regeneration des Trachealepithels beobachtet nach einfacher mechanischer Schädigung durch Abrasion der Schleimhaut (BUCK und WILHELM; OTTO und WAGNER), nach Spraybeatmung oder intratrachealer Applikation von Toluylendiisocyanat (FRIEBEL, H. und LÜCHTRATH H.), nach Exzision von Trachealschleimhaut (KAWAMURA; GARSCHIN), nach Verbrennungen (DRASCH). Unsere Tiere stammten über-

wiegend aus einer eigenen Zucht, an der im fraglichen Zeitraum keine Mangelerscheinungen oder Sekundärinfekte beobachtet wurden. Das Futter aller Tiere entsprach der üblichen Mischkost: auf 1 kg Hafer 60 g Sonnenblumenkerne und 40 g getrocknete Garnelen. Um jedoch sicher die Mitwirkung eines Vitamin-A-Mangels an unseren Ergebnissen ausschließen zu können, stellten wir in 2 Versuchsreihen (mit entsprechenden Kontrollen) Regenerationsversuche unter hochdosierter Behandlung mit „Arovit“ an. In der ersten Serie (12 Ratten insgesamt) wurde die Regeneration nach mechanischer Schädigung mit und ohne Arovitbehandlung, in der zweiten Serie (18 Ratten) entsprechend nach Formaldehydbeatmung verglichen.

In der ersten Serie wurde in Anlehnung an Versuche von WILHELM die Trachea nach Tracheotomie mit einem kleinen scharfen Löffel kurettiert.

Die Befunde bei Deckung der etwa 2–3 mm breiten Schleimhautdefekte an der Trachealvorderwand hat WILHELM ausführlich beschrieben. Es sei betont, daß bei sehr kleinen, oberflächlichen Defekten hier kein typisches, voll ausdifferenziertes Plattenepithel entsteht. Nach unseren Beobachtungen kann unter Abflachung der Epithelien an den Wundrändern, Tangentialverschiebung und Ausdifferenzierung flachkubischer, indifferenter Epithelien der Defekt schon nach 24 Stunden völlig geschlossen sein. Es muß gelegentlich die Frage offengelassen werden, ob durch die Curettage ein regelrechter zur metaplastischen Regeneration ausreichender Defekt gesetzt wurde. WILHELM vermeidet in seiner Arbeit den Ausdruck „Metaplasie“ völlig. Es besteht kein Zweifel, daß flach indifferente Epithelien auch zu typischen zylindrischen Flimmerepithelien direkt weiterdifferenzieren können. Bei tiefer greifenden Defekten wird indessen auch das typische metaplastische Plattenepithelregenerat nicht vermißt (vgl. auch Abb. 2, 7, 9, 11 bei WILHELM).

In den vorliegenden Versuchen bekam die Hälfte der Tiere (6) 3 Stunden nach der Tracheotomie 100 000 Einheiten Arovit subkutan, der Fortschritt der Regeneration wurde nach 18, 24 und 48 Stunden mit dem der unbehandelten Tiere verglichen. Es ergab sich in der morphologischen Differenzierung der Regeneration kein Unterschied zwischen den mit Vitamin A behandelten Tieren und den unbehandelten.

In einer zweiten Serie wurden 12 Ratten jeweils 4mal 45 Minuten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit 1200 mg Paraformaldehyd beatmet, anschließend an die letzte Beatmung bekam die Hälfte der Tiere jeweils 100 000 Einheiten „Arovit“. In wöchentlichen Abständen wurde die Behandlung wiederholt und jeweils ein Paar (unbehandelt und behandelt) aus dem Versuch genommen. Auch hier zeigte sich in allen Fällen das erwartete und bekannte Bild einer ausgedehnten metaplastischen Regeneration. Ein Effekt der Arovit-Behandlung war nicht nachzuweisen.

Diese Versuche beweisen wohl hinreichend, daß die metaplastische Regeneration kein Privileg des Vitamin-A-Mangels ist. Sie ist vielmehr ein potentiell präformierter Weg der Regeneration, unabhängig von der besonderen Art exogener Momente. Die Bedeutung des Vitamin-A-Mangels liegt daher nicht im Einzelbefund, sondern in der Generalisierung metaplastischer Regenerationsvorgänge nach Vitamin-A-Mangel an den verschiedensten, nicht mit Plattenepithel ausgekleideten Kanalsystemen.

In diesem Zusammenhang verdienen Befunde von FELL und MELLANBY besondere Beachtung. Explantate von Rumpf und Gliedmaßen 6–7 Tage alter Hühnerembryonen zeigten in der Gewebekultur eine Ausdifferenzierung zu einem schleimbildenden Epithel, oft mit Flimmern ausgestattet, wenn dem Plasma große Mengen von Vitamin A zugefügt wurden. Nach Verbringen in ein gewöhnliches Medium bildete die Basalschicht ein geschichtetes, verhornendes Plattenepithel. KAHN arbeitete mit Explantaten von Vaginalschleimhaut nicht geschlechtsreifer Ratten in der Gewebekultur. Zusatz von Oestron beschleunigte die Verhornung. Zusatz von Vitamin A hingegen verhinderte die Verhornung vollständig, begünstigte vielmehr die Umbildung in ein schleimsezernierendes Gewebe. FELL, MELLANBY und PELL konnten darüber hinaus zeigen, daß unter Vitamin-A-Einfluß die zu Flimmerepithel differenzierte Kultur aus einer Tyrodelösung erheblich mehr $^{35}\text{SO}_4$ -Gruppen aufnahm als das normale Epithel. Diese Befunde lassen die Vermutung aufkommen, daß das Vitamin A im Zellstoffwechsel bestimmter Epithelien eine besondere Rolle spielt. Mit der Hypothese würde sich auch die ausgedehnte Metaplasieeigung bei Vitamin-A-Mangel zwanglos erklären lassen als ein schließlich notwendig werdender Ersatz des ortsüblichen Epithels durch ein anspruchsloseres Epithel tieferer Differenzierung.

Die Ergebnisse der in-vitro-Versuche regen zu der Frage an, wieweit die Ergebnisse auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden dürfen. Hierzu kann der Mangelversuch keinen entscheidenden Beitrag liefern. Es ist weniger zu erwarten, daß der Regenerationsmodus beeinflussbar ist (dagegen sprechen die mitgeteilten Befunde gleichartiger metaplastischer Regeneration mit und ohne Vitamin-A-Behandlung), als vielmehr, daß die Restitutionsregeneration eine Beschleunigung erfahren könnte. Versuchsergebnisse zu dieser Frage liegen indes noch nicht vor.

Die metaplastische Regeneration als ontogenetisch abhängiger physiologischer Weg der Wundheilung

FISCHER-WASELS hat schon darauf hingewiesen, daß das metaplastische Plattenepithelregenerat im Bronchialbaum der Epitheldifferenzierung des benachbarten Ösophagus entspricht. Das Epithel des Bronchialbaumes entsteht aus einer zunächst blindsackartigen Ausstülpung der ventralen Wand des Schlunddarmes. Auf die eigenartige Differenzierungs-

änderung des Ösophagusepithels im Laufe der Ontogenese hat zuerst SCHRIDDE in ausführlichen Untersuchungen hingewiesen. Ursprünglich besteht es aus einer einfachen, indifferenten kubisch-zylindrischen Epithellage; bei menschlichen Embryonen von 13 mm Länge findet man 2 Lagen schmaler hoher zylindrischer Zellen mit basalen Kernen. Mit dem Auftreten von Flimmerzellen gegen die Lichtung ab etwa 10. Woche erinnert das Ösophagusepithel mehr an ein respiratorisches Epithel; es läßt jede Ähnlichkeit mit Plattenepithel vermissen. Erst im Laufe der weiteren Entwicklung (etwa ab 17. Woche) werden im Bereich der basalen Schicht die ersten plattenepithelähnlichen Elemente beobachtet, die SCHRIDDE Faserzellen nannte. Die ursprüngliche Annahme einer „Metaplasie“ von Zylinderepithel zu Plattenepithel (NEUMANN) ist durch SCHRIDDES Untersuchungen eindeutig widerlegt worden. Auf Kosten einer Zunahme der „Faserepithelien“ aus der Basalschicht heraus erfolgt eine Reduzierung der Flimmerepithelien, die zur Lichtung abgestoßen werden. Diese Änderung des Artcharakters des Ösophagusepithels ist erst zum Zeitpunkt der Geburt abgeschlossen. Das Epithel der Trachealanlage ist zunächst einschichtig, alsbald jedoch mehrschichtig. Während des größeren Teils der Ontogenese entspricht es einem Epithel vom Typ des Übergangsepithels, das auch bei der metaplastischen Regeneration wieder beobachtet wird. Besonders eindrucksvolle Bilder dieses Epitheltyps sieht man bezeichnenderweise bei der metaplastischen Regeneration (Abb. 14) nach Grippetracheobronchitis bei Kleinkindern.

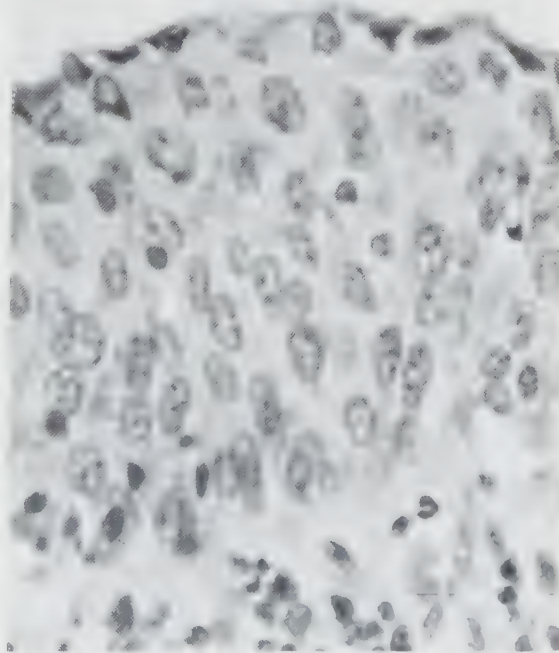


Abb. 14 (siehe auch Abb. 12). Metaplastisches Regenerat vom Typ des Übergangsepithels (Grippetracheobronchitis, Kleinkind).

Während die Matrix im Ösophagus ihre Potenz zur Differenzierung von Plattenepithel im Verlaufe der Ontogenese entfaltet, bleibt diese Potenz im Bronchialepithel nach Ausdifferenzierung des respiratorischen Epithels latent. Sie kann sich aber im Sinne von SCHRIDDE durch „indirekte Metaplasie“, im Sinne von FISCHER-WASELS durch „regenerative Metaplasie“ manifestieren. Für diese regenerative Metaplasie sind die vorliegenden Regenerationsversuche am Bronchialepithel von besonderer Bedeutung. Sie zeigen, daß das Bronchialepithel die Potenz zur metaplastischen Regeneration besitzt und gesetzmäßig im Experiment entfaltet. Diese Potenz ist offensichtlich eine Mitgift der Ontogenese. Die metaplastische Regeneration ist nach den vorliegenden Experimenten und bei Auswertung der Erfahrungen am Sektionsgut ein physiologischer Weg der Wundheilung des Bronchialepithels.

Strenggenommen ist die Metaplasie damit der Vorzüge entkleidet, die sie in der Vorstellung des Schöpfers dieses Begriffes besessen haben muß (VIRCHOW). Es handelt sich gar nicht um eine transformative Mimikry des Erscheinungsbildes ausdifferenzierter Zellelemente, denn das Experiment zeigt eindeutig, daß sowohl das metaplastische Regenerat als auch sein Ersatz durch ortsständiges Epithel aus den undifferenzierten Basalzellen hervorgehen. Es liegt eine ganze Reihe von kritischen Stellungnahmen zu der ursprünglichen Vorstellung VIRCHOWS von der Metaplasie vor, so daß man sich über das Bronchialepithel hinaus zu der Ansicht berechtigt fühlt, daß es eine metaplastische Umwandlung von in der Differenzierungsrichtung festgelegten Epithelien im Organismus überhaupt nicht gibt. Eine Ausnahme bilden vielleicht die Onkocyten, für die auch HAMPERL eine direkte Metaplasie in Erwägung gezogen hat.

Für das Bronchialepithel ergibt sich die eindeutige Feststellung, daß es auch nicht einer transformativen Umwandlung der produzierenden Matrix durch den zunächst angenommenen „chronischen Reiz“ bedarf. Das metaplastische Regenerat ist ein gesetzmäßiges normales Leistungsprodukt der Keimzone der Bronchialschleimhaut.

Demgegenüber zeigt das Epithel des Intestinaltraktes z. B. nicht diesen Regenerationsmodus, anatomisch besitzt es auch keine basale Kambiumschicht, die der des respiratorischen Epithels gleichzusetzen wäre. Studien an Schleimhautdefekten im Magen, Dünndarm oder Dickdarm von Ratten zeigen, daß ein zwar flaches, aber stets einschichtiges Epithel über den Defekt zu regenerieren trachtet. Das zunächst flach-kubische Epithel wird alsbald hochzylindrisch und senkt sich zu Drüsentransformationen in die Tiefe. Es kommt dabei aber niemals zur Ausbildung von Plattenepithel.

GRIFFIN und VASSALE haben schon 1888 die Verhältnisse der Regeneration der Magenschleimhaut sehr sorgfältig untersucht. Sie studierten die Defektheilung bei Hunden in verschiedensten Zeitabständen. Ihnen ist lediglich insofern ein Mißgriff

unterlaufen (oder es liegt ein Übersetzungsfehler vor), als sie bei der deskriptiven Befundwiedergabe der ersten Regenerationsvorgänge das aus den stehengebliebenen Drüenschläuchen regenerierende Epithel als „Plattenepithel“ bezeichneten, weil es einschichtig, flach, endothelähnlich war. Aus den beigegebenen Abbildungen geht aber eindeutig hervor, daß es sich hier allenfalls um ein „plattes Epithel“, aber niemals um Plattenepithel handelt. (Die Arbeit wurde für Zieglers Beiträge aus dem Italienischen übersetzt.)

Die Regeneration eines einschichtigen Epithels im Intestinaltrakt gilt offensichtlich auch für die Verhältnisse beim Menschen. Es gibt keine einschlägige Beobachtung eines metaplastischen Plattenepithelregenerates im Randgebiet eines peptischen Geschwürs, obwohl die Tatsache des Wechsels von Regeneration und erneuter Zerstörung außer Zweifel steht und auch ihren morphologischen Ausdruck findet. Eine solche plattenepithelbildende regenerative Potenz wäre – nach den Erfahrungen am Bronchialepithel – hier am ehesten zu erwarten. Ihr Fehlen zeigt in dieser Gegenüberstellung, daß die metaplastische Regeneration im Prinzip organ-epithelspezifisch ist. Das Intestinalepithel regeneriert stets in Form eines Drüsenepitheltyps. Unter diesem Blickwinkel könnte der Eindruck entstehen, daß die Umbau gastritis des Magens als Äquivalent des metaplastischen Regenerates des Bronchialepithels aufzufassen ist. Es ist sicher keine Zufallskombination – daran wird niemand ernsthaft zweifeln können –, daß die meisten Carcinome des Intestinal-epithels Adenocarcinome, die des Bronchialepithels aber Plattenepithelcarcinome sind, wenn man weniger die Einzeldifferenzierung als das angestrebte Architekturbild der Tumoren als Kriterium erwählt. In der rein morphologischen Deduktion führt offenbar ein gerader Weg vom physiologischen Regenerat zum „malignen Fehlregenerat“. Es zeigen alle Erfahrungen, daß morphologisch die Übergänge als fließend zu erwarten sind. Zu einer Gleichstellung der Umbau gastritis mit der regenerativen Bronchialepithelmetaplasie müssen aber schwerwiegende Bedenken geltend gemacht werden, denn es erscheint notwendig, die Begriffe „regenerative Metaplasie“ und „Metaplasie = anaplastische Entdifferenzierung“ schärfer gegenüberzustellen. Das Regime des metaplastischen Regenerates ist eine Interimsherrschaft, die im allgemeinen abgelöst wird durch vollwertiges ortsübliches Epithel. Die Becherzellmetaplasie der Magenschleimhaut deutet dagegen offensichtlich mehr auf eine physische Erschöpfung der regenerierenden Matrix hin (BÜCHNER). Ein transitorischer Charakter der Umbau gastritis nach Art der regenerativen Metaplasie der Bronchialschleimhaut ist daher noch fraglich; konkrete Unterlagen liegen darüber nicht vor. Wenn es richtig ist (MARTINSON, F. F., GILLESPIE, S. R. und HUNTER, A.), daß 14% der Fälle von Umbau gastritis maligne „entarten“,

so ist dem für das metaplastische Plattenepithel im Bronchialbaum entgegenzuhalten, daß sein Nachweis in einem bestimmten Sektionsgutquerschnitt nicht zu der Hoffnung berechtigt, den Prozentsatz seiner malignen Entartung aus dem Vergleich mit der Häufigkeit des Bronchialcarcinoms zu berechnen. Denn das metaplastische Regenerat der Bronchialschleimhaut ist grundsätzlich kein irreversibles Durchgangsstadium einer schrittweisen Entdifferenzierung auf dem Wege zum malignen Fehlregenerat. „Der Nachweis metaplastischen Epithels kann mit Sicherheit nur retrospektiv als Indiz für eine abgelaufene Epithelschädigung gewertet, nicht aber ohne weiteres prospektiv mit der Tendenz zur Umwandlung in echtes Geschwulstwachstum versehen werden“ (OTTO und WAGNER).

Die Beziehungen:

Intestinalepithel → Drüsenepithelregenerat → Adenocarcinom

Bronchialepithel → Plattenepithelregenerat → Plattenepithelcarcinom
beweisen retrograd nur die Existenzberechtigung histogenetischer Betrachtungsweisen, sagen aber gar nichts aus über die Häufigkeit des Einzelergebnisses.

Die morphologische Differenzierung des Regenerationsablaufs und die Histogenese der Bronchialgeschwülste ergeben wohl die Möglichkeit, aber keineswegs eine zwingende Notwendigkeit der Verknüpfung im Sinne einer kausalen Abhängigkeit. Die bekannte Zunahme des Bronchialcarcinoms ist zunächst eine rein statistische Erfahrung. Bei Persistenz des regenerationsauslösenden Reizes kann auch das metaplastische Regenerat im Bronchialbaum zum malignen Fehlregenerat werden, muß es aber keineswegs. Zur Frage nach der Häufigkeit des Einzelereignisses kann das Studium der Regeneration des Bronchialepithels ebensowenig einen direkten Beitrag liefern wie das Studium der Magenschleimhautregeneration zur Häufigkeit des Ulcuscarcinoms.

ZUSAMMENFASSUNG

1. In Tierversuchen mit Schädigung der Bronchialschleimhaut durch Formaldehyd und in vergleichenden Untersuchungen am Sektionsgut wird das metaplastische Regenerat des Bronchialbaumes als ein physiologischer Weg der Wundheilung des Bronchialepithels herausgestellt, der bei hinreichend ausgedehnter Zerstörung von ausdifferenziertem ortsüblichem Epithel beschritten wird.

2. Das metaplastische Regenerat wird aus undifferenzierten Elementen der basalen „Kambiumschicht“ gebildet und entsteht nicht durch

einen transformativen Gestaltwechsel ausdifferenzierter Flimmerepithelien. Nach Ausdifferenzierung des metaplastischen Regenerates besteht normalerweise die Tendenz, dieses Interimsregenerat durch funktionell vollwertiges Epithel zu ersetzen. Auch das Restitutionsregenerat wird von pluripotenten basalen Zellschichten gebildet und entsteht nicht durch „Metaplasie“ des metaplastischen Regenerates.

3. Neben diesem biphasischen Wundheilungsmodus der Bronchialschleimhaut gibt es auch die direkte Defektdeckung mit indifferenten flachkubischen Elementen, die im Laufe der Zeit zu typischem Flimmerepithel ausdifferenzieren können.

4. Das metaplastische Regenerat ist grundsätzlich kein Stadium einer schrittweisen, irreversiblen Entdifferenzierung zum malignen Fehlregenerat. Bei Persistenz des Reizes kann auch das metaplastische Regenerat persistieren, möglicherweise die Potenz zur Restitutionsregeneration auch durch Art und Schwere der Schädigung mitzerstört werden. Im Bronchialbaum können dadurch im Laufe der Zeit Bilder entstehen, die mit einem typischen Cholesteatomaufbau Hinweise für die Pathogenese des Schläfenbeincholesteatoms geben.

5. Die Bedeutung des Vitamins A für die Bronchialepithelregeneration wird unter Hinweis auf Ergebnisse der Gewebezüchtung erörtert. Experimentell ergibt sich unter hochdosierter Vitamin-A-Zufuhr zunächst kein Abweichen vom Prinzip der metaplastischen Regeneration.

LITERATUR

- ASKANAZY, M., Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1919**, 465.
 BERBLINGER, W., Klin. Wschr. **1925**, 913.
 BRACK, E., Virch. Arch. **259**, 79 (1926).
 BRANDT, M., Virch. Arch. **262**, 211 (1926).
 BÜCHNER, F., Allgemeine Pathologie. München-Berlin 2. Aufl., 1956.
 BUCK, R. C. und WILHELM, D. L., Brit. J. exper. Path. **33**, 562 (1952).
 DRASCH, O., S. ber. Akad. Wiss. Wien., Math. naturw. Kl. Abt. III, **80**, 203 (1879); **83**, 511 (1881); **93**, 200 (1886).
 v. EBNER, V., Untersuchungen über die Anisotropie organisierter Substanzen. Leipzig 1882.
 FELL, H. B., Brit. med. Bull. **12**, 1, 35, 37 (1956).
 — und MELLANBY, E., J. Physiol. **119**, 470 (1953).
 — — und PELL, S. R., Brit. Med. J. **1954**, 611.
 FISCHER-WASELS, B., Metaplasie und Gewebsmißbildung. Hdb. norm. u. path. Physiol. **XIV/2**, 1211ff. (1927), Berlin.
 FLEMMING, W., Arch. mikrosk. Anat. **18**, 151 (1881), Supplement Teil II.
 FRIEBEL, H. und LÜCHTRATH, H., Arch. exper. Path. u. Pharm. **227**, 93 (1955).
 GARSCHIN, W. G., Frankf. Z. Path. **49**, 121 (1936).
 GRÄFF, S., Dtsch. med. Wschr. **1947**, 465.
 GRIFFINI, L. und VASSALE, G., Beitr. path. Anat. **3**, 423 (1888).
 GRUBER, zit. nach LINCK.
 HABERMANN, Arch. Ohr- usw. Hk. **27**, 42 (1889).
 HAMPERL, H., Virch. Arch. **298**, 327 (1936); Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 188 (1937).

- KAHLAU, G., Der Lungenkrebs. Erg. allg. Path. **37**, 258 (1954).
 KAHN, R. H., Nature **174**, 317 (1954).
 KAWAMURA, R., Virch. Arch. **203**, 420 (1911).
 KONJETZNY, G., Der Magenkrebs. Enke-Verlag 1938.
 KÜSTER, zit. nach FISCHER-WASELS.
 LANGE, W., Zschr. HNO Hk. **11**, 250 (1925).
 LAUCHE, A., Frankf. Z. Path. **65**, 230 (1954).
 LINCK, A., Das Cholesteatom des Schläfenbeines. Wiesbaden 1914.
 LINZBACH, A. J., Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. Hdb. allg. Path. **VI/1** (1955).
 LOGINOFF, W. J., Anat. Anz. **38**, 353 (1911).
 LUBARSCH, O., Verh. dtsh. path. Ges. **10**, 198 (1906).
 LUCAE, zit. nach LINCK.
 MARTINSON, L. F., GILLESPIE, S. R. und HUNTER, A., Nw. Med. **46**, 685 (1947).
 McCULLOUGH, K. und DALLDORF, G., Arch. Path. **24**, 486 (1937).
 MORI, S., Bull. Johns Hopkins Hosp. **33**, 357 (1922).
 MÜLLER, E., Ärztl. Wschr. **10**, 957 (1955).
 NEUMANN, E., Fsch. Med. **XV**, 1897.
 ORTH, zit. nach B. FISCHER.
 OTTO, H. und WAGNER, H., Beitr. path. Anat. **116**, 436 (1956).
 POLITZER, zit. nach LINCK.
 ROLLETT, A., Sitzber. des Vereines der Ärzte in Steiermark. XI. Vereinsjahr 3 (1873/74).
 SCHMIEGELOW, zit. nach LINCK.
 SCHRIDDE, H., Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden 1907.
 SCHWARTZE, zit. nach LINCK.
 STEINBRÜGGE, zit. nach LINCK.
 STOERK, H., KAUNITZ, H. und SLANETZ, CH. A., Arch. Path. **53**, 15 (1952).
 TEUTSCHLÄNDER, O., Zbl. Path. **30**, 433 (1920).
 —, Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 184.
 v. TRÖLTSCHE, zit. nach LINCK.
 VIRCHOW, R., Virch. Arch. **8**, 371 (1855); **97**, 410 (1884).
 —, Cellularpathologie. Berlin, 4. Aufl. 70, 98 (1871).
 WELLER, R. W., Amer. J. clin. Path. **23**, 768 (1953).
 WENDT, zit. nach LINCK.
 WILHELM, D. L., J. Path. **65**, 543 (1953).
 WITTEKIND, D. und STRÜDER, R., Frankf. Z. Path. **64**, 294 u. 405 (1953).
 WITTMACK, K., Die entzündlichen Erkrankungsprozesse des Gehörorgans. Hdb. spez. Path. **XII**, 126, Berlin 1926.
 WOLBACH, S. B. und HOWE, R. R., J. exp. Med. **42**, 753 (1925).

Zwillingstuberkulose III

Nachuntersuchung nach 20 Jahren an der Serie tuberkulöser Zwillinge

von K. DIEHL und O. v. VERSCHUER

von Dr. med. HELMUT MITSCHRICH

Institut für Humangenetik der Universität Münster i. Westf.

Mit einem Geleitwort von K. DIEHL und O. v. VERSCHUER

18 Abbildungen und 13 Tabellen. VIII, 78 S. gr. 8° 1956 DM 16.—.

Im Jahre 1933 erschien Band I der Zwillingstuberkulose, 1936 Band II. In den 20 Jahren von 1936 bis 1956 hat Professor DIEHL im Kampf um die Gesundung seiner tuberkulosekranken Patienten die Erfahrungsbasis in der Praxis erweitert und die tierexperimentelle Forschung wesentlich vorangetrieben. Professor v. VERSCHUER hat seine humangenetischen Forschungen auch hinsichtlich der Zwillingstuberkulose fortgesetzt, neue Beobachtungen gesammelt und weitere Befunde bei den früher untersuchten Paaren eingeholt. In Dr. MITSCHRICH konnte ein junger, tatkräftiger Mitarbeiter gefunden werden, der sich in mühevoller Arbeit das umfangreiche Material zu eigen gemacht hat. Nach erneuter Ermittlung aller Zwillinge hat er die noch erreichbaren und lebenden Zwillinge aufgesucht, die Lebens- und Krankengeschichten aufgenommen und fachärztlichen Untersuchungen zugeführt. Das Ergebnis dieser Arbeit wird hier vorgelegt, zugleich damit die Forschung an den 239 Zwillingspaaren zu Ende geführt. Die vor 25 Jahren festgestellte Tuberkulose ist inzwischen fast durchweg durch den Tod oder durch vollständige Ausheilung zum Abschluß gekommen; nur in wenigen Fällen dauert das Leiden auch heute noch an.

Die Bakterienzelle

Ein Überblick über den gegenwärtigen Stand unseres Wissens

VON ANNEISE WINKLER, Dr. med., a. pl. Professor an der Universität Göttingen

Mit 10 Tafeln. VI, 124 S. gr. 8° 1956, kartoniert DM 11.50

Dieses Buch entstand aus einer Vorlesung, die für junge Mediziner zum Einarbeiten in die Bakterien-Zytologie niedergeschrieben wurde. Es bringt einen Überblick über den gegenwärtigen Stand unseres Wissens; einen Überblick über die rätselhafte lebende Bakterienzelle mag es sich nicht an. Es ist nur als Meilenstein auf dem Wege zur besseren Erkenntnis gedacht. Wenn hier versucht wurde, die vielen einzelnen Erfahrungen zu einem Bild der Bakterienzelle zusammenzufügen, so hofft die Verfasserin nur, daß es ihr gelungen sein möge, in diesem Mosaik möglichst viele Steinchen richtig angebracht zu haben.

INHALT

- I. Die Zellwand der Bakterien. — 1. Die grampositive Zellwand. 2. Die gramnegative Zellwand; a) Immunchemisches Verhalten; b) Bakteriophagen. — Literatur.
- II. Die Kapseln der Bakterien. — Literatur.
- III. Die Geißeln. — Literatur.
- IV. Die bakteriellen Zellkernäquivalente. — 1. Das Aussehen der Nucleoide. — 2. Das Verhalten der Nucleoide. — Literatur.
- V. Das Cytoplasma und die cytoplasmatischen Einschlüsse. — Literatur.
- VI. Die Spore. — 1. Die Sporenbildung, die Vospore. — 2. Die ruhende Spore. — 3. Die vorvegetativ geänderte Spore. — Literatur.
- VII. Abwegige Bakterienformen und die L Phase. — 1. Abwegige Bakterienformen. — 2. Die L Phase der Bakterien. — Literatur.
- VIII. Untersuchungsmethoden. — 1. Die mikroskopischen Verfahren. — 2. Das Objekt. 3. Die Präparation. — 4. Die Fixierung. — Literatur.

GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

DIE KUPFERCHLORID- KRISTALLISATION

IN NATURWISSENSCHAFT UND MEDIZIN

von Dr. med. A. Selawry und Dr. med. O. Selawry

Mit einer Einführung in die kristallographischen Grundlagen
von Professor Dr. A. Neuhaus

Mit 131 Abbildungen, 11 Tafeln und 32 Tabellen

XL, 232 Seiten, 4^o, 1957, in Plastik-Einband DM 43. -

Das zunehmende Interesse, das der diagnostischen Kupferchlorid-Kristallisation entgegengebracht wird, veranlaßte die Verfasser, in diesem Buch die Grundlagen der Methode zum ersten Male umfassend darzustellen. Das Prinzip der Methode beruht auf der Feststellung reproduzierbarer, morphologischer Beeinflussung der Kupferchlorid-Kristallisation durch Zusatz-Substanzen. Ihre diagnostische Anwendung erstreckt sich auf die Gebiete der Chemie, der Biologie und vor allem der Medizin.

Das Werk stützt sich auf eine 16jährige eigene Arbeit der Verfasser und berücksichtigt die gesamte zugängliche Weltliteratur. Die geschilderten Phänomene sind im eigenen Laboratorium an 22000 Versuchsserien bei über 100000 Einzelplatten beobachtet worden. Zahlreiche ausgezeichnete Photographien und stark vergrößerte Tafeln belegen die Ausführungen.

Das vorliegende Buch wendet sich neben den *Medizinern* an *Kristallographen*, *Chemiker* und *Biologen*, denen es einen gedrängten Überblick über Inhalt, Methodik und Anwendungsmöglichkeiten der Kupferchlorid-Kristallisationsmethode geben möchte.

GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART